



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) **EP 0 804 926 A1**

(12) **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(43) Veröffentlichungstag:  
05.11.1997 Patentblatt 1997/45

(51) Int Cl.<sup>6</sup>: **A61K 31/565**  
// (A61K31/565, 31:565)

(21) Anmeldenummer: **97250127.4**

(22) Anmeldetag: **19.04.1997**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE**

(30) Priorität: **02.05.1996 DE 19619045**

(71) Anmelder: **Jenapharm GmbH & Co. KG**  
**07745 Jena (DE)**

(72) Erfinder:  
• **Oettel, Michael, Prof.**  
**07743 Jena (DE)**  
• **Golbs, Siegfried, Dr.**  
**04207 Leipzig (DE)**

- **Dittel, Michael, Prof.**  
**99510 Apolda (DE)**
- **Timpe, Carsten, Dr.**  
**99510 Apolda (DE)**
- **Gräser, Thomas, Dr.**  
**99097 Erfurt (DE)**
- **Hübler, Doris, Dr.**  
**07407 Schmiedlen (DE)**

(74) Vertreter: **Wablat, Wolfgang, Dr.Dr.**  
**Patentanwalt,**  
**Potsdamer Chaussee 48**  
**14129 Berlin (DE)**

(54) **Kombinationspräparat zur Behandlung hypogonadaler Männer sowie Männern mit Hypophysenerkrankungen**

(57) Die Erfindung betrifft Kombinationspräparate, welche biogene oder synthetische Androgene und biogene oder synthetische Estrogene enthalten, zur Behandlung der Auslenkungen des Testosteronmetabolismus im Alter, hypogonadaler Männer sowie Männern mit Hypophysenerkrankungen.

Die Kombinationspräparate liegen in verschiedenen galenischen Zubereitungsformen, z. B. Salben, Gelen, Sprays, TTS-Systeme, Tabletten, Dragees, Kapseln und Suppositorien vor. Mit diesen Präparaten werden die Auslenkungen des Testosteronmetabolismus

im Alter, bei Krankheitszuständen, z. B. Hypophysenerkrankungen (Adenom), Hypogonadismus und/oder metabolischem Syndrom behandelt, um die Balance zwischen Androgenen und Estrogenen, ähnlich wie bei jungen, gesunden Männern, auch bei kranken und/oder alten Männern zu erhalten.

Das Mittel zur Behandlung der Imbalancen wird entsprechend der galenischen Form oral, parenteral, perkutan, sublingual oder rektal verabreicht. Damit werden unphysiologische Veränderungen steroidumwandelnder Enzyme, wie Aromatasen und Reduktasen, vermieden und der Therapieerfolg wesentlich erhöht.

**EP 0 804 926 A1**

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Kombinationspräparate zur Behandlung hypogonadaler Männer mit und ohne metabolischem Syndrom sowie Männern mit Hypophysenerkrankungen unter oraler, perkutaner, intranasaler, rektaler oder parenteraler Applikation.

Verschiedene endokrine Funktionen verändern sich im Verlauf des Alterungsprozesses. So nehmen z. B. die Blutplasma-Konzentrationen an Insulin-like growth factor (IGF-1) mit zunehmenden Alter bei gesunden Personen ab (Rudman D (1985): Growth hormone, body composition, and aging. *J Am Geriatr Soc* 33: 800-807; Florini JR, Prinz PN, Vitiello MV, Hintz RL (1985): Somatomedin-C levels in healthy young and old men: Relationship to peak and 34-hour integrated levels of growth hormone. *J. Gerontol* 40: 2-7). Der normale Alterungsprozess ist beim Mann mit einer Abnahme der Hodenfunktion, insbesondere mit einer Abnahme der Serum-Testosteron-Spiegel gekoppelt. Gleichzeitig kommt es zum Anstieg der Luteinisierungshormon (LH) - und Follikel-stimulierenden Hormon- (FSH)-Konzentrationen im Blutplasma (Tien-Chun Chang, Chin-Chia Tung, Yung-Lien Hsiao (1994): Hormonal changes in elderly men with non-insulin-dependent diabetes mellitus and the hormonal relationships to abdominal adiposity. *Gerontology* 40: 260-267).

Parallel zu diesen hormonellen Veränderungen steigt die Prävalenz an bestimmten Erkrankungen mit und ohne gestörter oraler Glukosetoleranz an. Beispiele hierfür sind die verschiedenen Formen des Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Hypercholesterolämie und andere Störungen des Lipid- bzw. Lipoprotein-Stoffwechsels, Myokardinfarkt und Morbus Alzheimer (Vermeulen A (1991): *J. Clin Endocrinol Metab* 73: 222). Sehr häufig wird bei älteren übergewichtigen Männern das sogenannte Metabolische Syndrom diagnostiziert, das mit Obesitas, Insulin- bzw. Insulinrezeptor-Resistenz, Testosterondefizit und einem überdurchschnittlich hohem Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen einhergeht. Die Mortalität infolge cerebraler oder koronarer Ischämie ist enorm erhöht (McGovern PG et al. (1993): The role of stroke attack rate and case fatality in the decline of stroke mortality. *The Minnesota Heart Survey. Ann Epidemiol.* 3: 483-487; Hames CG et al. (1993): Black-white comparisons of 20-year coronary heart disease mortality in the Evans County Heart Study *Cardiology* 82: 122-136).

Im allgemeinen werden Patienten mit Serum-Testosteron-Konzentrationen mit regelmäßig weniger als 3,5 ng/ml nach wiederholter Bestimmung als hypogonadal bezeichnet und mit geeigneten Androgenen im Sinne einer Hormonsubstitution behandelt.

Die Testosteron-Substitution kann oral, intramuskulär oder transdermal (z. B. transskrotal) erfolgen. Dabei ist jedoch zu beachten, daß Testosteron selbst entweder durch Bindung an einen spezifischen Androgenrezeptor in speziellen Targetgeweben wirkt, zu Estradiol aromatisiert wird oder zu Dihydrotestosteron reduziert werden kann und daher die Wirkung des Testosterons im wesentlichen vom Ausmaß der Aromatisierung bzw. der Reduzierung abhängig ist. In bestimmten Organen wie Muskulatur, Skelett und Hoden wirkt Testosteron direkt am Androgenrezeptor. In verschiedenen peripheren Geweben, wie externe Genitalien, akzessorische Geschlechtsdrüsen (z. B. Prostata) und der Haut, muß Testosteron erst zu 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron reduziert werden, um seinen androgenen Effekt entfalten zu können. 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron ist ca. zweimal aktiver als Testosteron. In anderen Geweben, wie Fettgewebe und in bestimmten Hirnarealen bzw. -zellen, wird Testosteron zum weiblichen Geschlechtshormon Estradiol aromatisiert und wirkt dann über den Estrogenrezeptor.

Bei gesunden jungen Männern werden im Blut 3,0 bis 10,0 ng/ml Gesamt-Testosteron, 2 % des Gesamt-Testosteron (0,06 bis 0,2 ng/ml) als ungebundenes sogenanntes "freies" Testosteron, 0,25 bis 0,75 ng/ml 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron und <50pg/ml 17 $\beta$ -Estradiol gemessen (Ikuko Kato et al. (1992): Determinants of sex hormone levels in men as useful indices in hormone-related disorders. *J. Clin Epidemiol.* 45:1417-1421; Andersson SO et al. (1993): Serum pituitary and sex steroid hormone levels in the etiology of prostatic cancer-a population-based case-control study. *Br. J. Cancer* 68: 97-102; Mikuma N et al. (1994): Role of the hypothalamic opioidergic system in the control of gonadotropin secretion in elderly men. *Andrologia* 26:39-45).

Dieses gut ausbalancierte Verhältnis zwischen der "Muttersubstanz" Testosteron und seiner beiden Hauptstoffwechselmetaboliten 17 $\beta$ -Estradiol und 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron ist für die Aufrechterhaltung der Homöostase des Mannes und damit für die Funktionsfähigkeit wichtiger Regelkreise für Protein-, Kohlenhydrat- und Lipoproteinstoffwechsel, für das hämatopoetische System incl. Fibrinolyse, für die Aufrechterhaltung der Knochen- und Muskelmasse, für die Haut- und Leberfunktion und für bestimmte Verhaltensweisen essentiell. Damit wird auch deutlich, daß eine Störung dieser Balance bestimmte Krankheitszustände nach sich ziehen kann.

Testosteron und Estradiol können in sehr komplexer Art und Weise interagieren. In bestimmten Geweben vermehrt Estradiol die Konzentration an Androgenrezeptoren und potenziert damit den Androgeneffekt (synergistische Wirkung), während z. B. in den Mammæ von Mäusen Testosteron als ein Estradiol-Antagonist wirkt. Darüber hinaus können Androgene in Brustkrebs-Zelllinien (MCF6-Zellen) am Estrogenrezeptor angreifen und damit die estrogenabhängige Progesteronrezeptor-Synthese hemmen (antagonistischer Effekt).

Aber auch die Art und Weise, wie ein Androgenmolekül synthetisch verändert wird, kann den Grad der Umwandlung in Estrogene beeinflussen und damit das pharmakodynamische Profil des jeweiligen Androgens grundlegend bestimm-

men. Die oral wirksamen 17 $\alpha$ -alkylierende Androgene können nicht oder nur schwerlich zu Estrogenen aromatisiert werden. Sie senken das HDL-Cholesterol, das HDL<sub>2</sub>-Cholesterol und die Apolipoproteine AI und AII. Sie bewirken einen Anstieg des Gesamt- und LDL-Cholesterol, des Apolipoprotein B, der hepatischen Triglycerid-Lipase und der Lipoprotein-Lipase. Im Gegensatz zu den 17 $\alpha$ -alkylierten Androgenen haben Testosteronester, wie z. B. Testosteronnanthathat, nur einen geringen Effekt auf das Gesamt- und LDL-Cholesterol, obwohl sie eine geringere Suppression von HDL-Cholesterol bewirken können. Diese Differenz zwischen 17 $\alpha$ -alkylierten und nicht alkyltierten Androgenen (z. B. Testosteronester) ist auf die Fähigkeit des Testosterons bzw. seiner Ester zur Aromatisierung zu Estrogenen zurückzuführen. Estrogene besitzen ja bekanntermaßen einen gegensätzlichen Effekt wie die Androgene auf die LDL- und HDL-Cholesterolkonzentrationen.

Bei älteren Männern verändert sich jedoch das Stoffwechsellmuster des Testosterons sehr erheblich, d. h. die oben geschilderte Balance zwischen Testosteron, 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron und 17 $\beta$ -Estradiol wird nachhaltig gestört. Dabei verändern sich die quantitativen Aspekte des Testosteronmetabolismus, es werden mehr Estrogene und weniger 5 $\alpha$ -reduzierte Metaboliten gebildet.

Besonders bei adipösen Männern ist die Aromatisierung zu Estradiol erhöht (De Lignière B (1993) Transdermal dihydrotestosterone treatment of andropause, Ann Med 25: 235-241). Wird Testosteron bzw. dessen Fettsäureester an hypogonadale Männer appliziert, so wird im Vergleich zu gesunden Männern ein viel höherer Anteil zu Estradiol aromatisiert. Es kommt nach perkutaner Applikation zu einem um 70 % höheren Anstieg der Estradiol-Plasmakonzentrationen (Kuhn JM Laudat MH, Lignières de B, Bricaire H, Lutaon JP (1986) Traitement androgénique percutané des hypogonadismes masculins. Efficacité comparée de la testostérone et de la dihydrotestostérone: étude de 40 observations. Contracept Fert Sex 14: 1031-1036). Nach intramuskulärer Injektion steigen die Estradiol-Plasmakonzentrationen sogar auf das Doppelte an (Tenover JS (1992) Effects of testosterone supplementation in the aging male. J. Clin Endocrinol Metab 75: 1092-1098). Dies führt bei vielen Patienten zu Estradiol-Konzentrationen, die denen bei Frauen in der Follikelphase gleichen. Und so ist es kein Wunder, daß bei hypogonadalen, adipösen Männern die Testosteronapplikation zu einer Reihe von unerwünschten Effekten wie z. B. Auslösung oder Verstärkung einer Gynäkomastie und relativer peripherer Androgenmangel (Verminderung der Libido, Verkleinerung der Geschlechtsorgane, aber auch Prostatahyperplasie) führen kann.

Die exogene Zufuhr von Testosteron, z. B. Testosteronnanthathat, bei Patienten mit noch vorhandener gonadaler Testosteronbiosynthese, inhibiert nach kurzer Zeit reversibel die körpereigene Testosteronproduktion über einen Zeitraum von etwa 2 Wochen (Hümpel M. und Oettel M. (1994): Wertende Zusammenfassung Pharmakokinetik und Bio-transformation von Testosteronnanthathat beim Menschen). Dies wird nach Applikation von Estradiol bzw. Dihydrotestosteron (DHT) oder Mesterolone nicht beobachtet (Oettel M. (1993): in Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis Band 7 und 8).

Hinzu kommt, daß im Alter auch der reduktive Stoffwechsel zu dem androgen hochaktiven Metaboliten 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron gestört sein kann. Statt des 5 $\alpha$ -Stoffwechselweges wird das 5 $\beta$ -Metabolisierungsmuster verstärkt, d. h. es entstehen viel schwächer androgenwirksame Metabolite. Dies hat dazu geführt, daß Androgene in enorm hohen Dosen (z. B. oral 400 bis 600 mg Testosteronundecanoat/Tag oder 200 bis 250 mg Testosteronnanthathat i. m. alle 2 bis 3 Wochen) appliziert werden müssen, um die gewünschten androgenen Effekte erzielen zu können. Damit erhöhen sich zwangsläufig auch die Estradiolkonzentrationen mit den o. g. unerwünschten Nebenwirkungen.

Nach Yarnell JWG et al. 1993 (Arterioscl. Thromb. 13: 517-520) sind bei Männern mit schwerer ischämischer Herzkrankheit die Estradiol-Blutplasma-Konzentrationen leicht erhöht. In dieser sogenannten Caerphilly Prospective Study bewegten sich bei insgesamt 2161 gesunden Kontrollpersonen im Alter von 45 bis 59 Jahren die Plasma-Estradiol-Konzentrationen bei 69 $\pm$ 17 pg/ml (250 $\pm$ 61 pmol/l) und bei 134 Männern im gleichen Alter mit schwerer ischämischer Herzkrankheit bei 71 $\pm$ 19 pg/ml (257 $\pm$ 69 pmol/l).

Allerdings kann auf die Vorzüge des Estradiols in niedriger Konzentration nicht verzichtet werden (wie dies bei Gabe des nicht-aromatisierbaren Dihydrotestosterons oder seiner Derivate der Fall ist). Diese Vorteile beziehen sich u. a. auf die Verbesserung cognitiver Leistungen, auf die Erhöhung des Sexualhormon-bindenden Globulins (SHBG), auf die Hemmung der Oxidation des LDL-Cholesterols als wichtigen Schritt innerhalb der Atherogenese, auf die Weitstellung von Arterien und die damit verbundene bessere Durchblutung der Gewebe und auf die Hemmung der erhöhten Gonadotropin- und Inhibin-Konzentrationen (Harman SM, Blackman MR. (1994) Male menopause, myth or menace? Endocrinologist 4:212-217). Weiterhin scheint Estradiol altersabhängige Umbauvorgänge bei Proteohormonen zu verhindern (Wide L, Maessen T. (1994) 17 $\beta$ -Estradiol counteracts the formation of the more acidic isoforms of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone after menopause. Clin Endocrinol 40: 783-789).

Auch die Wirksamkeit des unveränderten Testosterons nimmt im Alter deutlich ab, da das wichtigste Transportprotein, das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) durch strukturelle Umbauvorgänge das Testosteron viel fester bindet. Die Folge ist ein geringerer Anteil des freien, d. h. des biologisch aktiven Testosterons. Im Gegensatz dazu zeigen 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron und Estradiol keinen deutlichen Altersgang (Vermeulen A. (1972) Testosterone secretion and metabolism in male senescence. J Clin Endocrinol 34: 730-735).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, durch geeignete pharmazeutische Zubereitungsformen die Auslen-

kungen des Testosteronmetabolismus im Alter, bei Hypophysenerkrankungen, bei Hypogonadismus und/oder metabolischem Syndrom zu vermeiden und damit die o. g. Balance zwischen Androgenen und Estradiol bei gesunden jungen Männern auch im Alter zu erhalten.

5 Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß durch ein Kombinationspräparat zur Behandlung der Auslenkungen des Testosteronmetabolismus im Alter, hypogonadaler Männer sowie Männern mit Hypophysenerkrankungen gelöst, welches ein biogenes oder synthetisches Androgen und ein biogenes oder synthetisches Estrogen enthält. Die Patienten erhalten dabei exogen die Endprodukte des Testosteronmetabolismus, d.h. ein 5 $\alpha$ -reduziertes Testosteron/Estrogenpräparat in einem ähnlichen oder gleichen Verhältnis, wie dieses natürlicherweise bei jüngeren und gesunden Männern auftritt.

10 Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat ist dadurch gekennzeichnet, daß das biogene Androgen mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe Testosteron, Androsteron, Androstanolon und anderen biogenen Androgenen oder mindestens eine Verbindung, die einen der vorgenannten Androgenbestandteile nach Einnahme rasch abspaltet, aufweist.

15 Bevorzugt ist ein erfindungsgemäßes Kombinationspräparat, wobei das biogene Androgen 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron oder eine Verbindung, die 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron nach Einnahme rasch abspaltet, ist.

Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß das synthetische Androgen mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe Mesterolone, Fluoxymesteron, 17-Methyltestosteron und anderen synthetischen Androgenen oder mindestens eine Verbindung, die einen der vorgenannten Androgenbestandteile nach Einnahme schnell abspaltet, aufweist.

20 Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat ist auch dadurch gekennzeichnet, daß das biogene Estrogen mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe 17 $\beta$ -Estradiol, Estron, Estriol, Estran und anderen biogenen Estrogenen oder mindestens eine Verbindung, die einen der vorgenannten Estrogenbestandteile nach Einnahme schnell abspaltet, aufweist.

25 Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat ist ferner dadurch gekennzeichnet, daß das synthetische Estrogen mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe Ethinylestradiol, Mestranol und anderen synthetischen Estrogenen oder mindestens eine Verbindung, die eine der vorgenannten Estrogenbestandteile nach Einnahme schnell abspaltet, aufweist.

30 Geeignete Verbindungen, welche die biogenen oder synthetischen Androgene oder die biogenen oder synthetischen Estrogene nach Einnahme schnell abspalten sind Ester, Ether, Amide und Salze der Androgene oder Estrogene mit pharmazeutisch verträglichen Säuren, Alkoholen oder Aminen. Geeignete Säuren sind Mineralsäuren, wie beispielsweise Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, oder organische Carbonsäuren mit bis zu 25 C-Atomen, wie beispielsweise Essigsäure, Ameisensäure, Propionsäure, Valeriansäure, Benzoesäure oder Fettsäuren, wie Linolsäure, Linolensäure, Ölsäure, Myristinsäure, Undecanonsäure. Geeignete Alkohole sind beispielsweise aliphatische Alkohole mit bis zu 15 C-Atomen, wie Ethanol, Methanol, Propanol, oder aromatische Alkohole, wie Phenole. Geeignete Amine sind aliphatische Amine mit bis zu 8 C-Atomen. Vorteilhafterweise können auch  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Aminocarbonsäuren zur Veresterung, Veretherung oder Amidbildung eingesetzt werden. Die Herstellung erfolgt in an sich bekannter Weise.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß durch Kombinationen von Estrogenen und Androgenen bzw. deren Derivate in unterschiedlichen Zubereitungs- bzw. Applikationsformen gelöst. Dadurch werden unphysiologische Veränderungen steroidwandelnder Enzyme (Aromatasen, Reduktasen) vermieden und die Therapie wesentlich verbessert.

40 Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat zur Behandlung hypogonadaler Männer mit und ohne metabolischem Syndrom sowie Männern mit Hypophysenerkrankungen besteht aus fixen Kombinationen von 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron, seinen verschiedenen Estern und synthetischen Abkömmlingen mit natürlichen oder synthetischen Estrogenen und deren verschiedenen Estern und Derivaten.

Erfindungsgemäß wird bevorzugt als Derivat des Dihydrotestosterons das Mesterolone eingesetzt.

45 Das natürliche Estrogen weist erfindungsgemäß mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe 17 $\beta$ -Estradiol, Estron, Estriol oder konjugierten Estrogenen auf.

Das synthetische Estrogen weist erfindungsgemäß mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe Ethinylestradiol oder Mestranol auf.

50 Die pharmazeutischen Zubereitungsformen können die Kombination als einheitliche Form darstellen oder auch zwei getrennte Formen beinhalten. Dabei können es sich um Peroralia, wie z. B. Tabletten, Kapseln und Dragees, um perkutane Zubereitungsformen wie z. B. Transdermale Therapeutische Systeme (TTS) oder Gele, Sprays oder Salben, um intranasale Zubereitungsformen wie Nasensprays oder Nasentropfen, rektale Zubereitungsformen wie Suppositorien und um Parenteralia wie z. B. Implantate bzw. Presslinge und Ampullen handeln.

55 Die Zubereitungsformen werden in an sich üblicher Weise unter Verwendung üblicher Hilfs- und Trägerstoffe hergestellt, wie sie beispielsweise im "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Hack Pub. Co., N. Y., USA" beschrieben sind.

Eine Variante der Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination stellt die Applikation in Form von Zäpfchen oder Kapseln dar. Dazu werden Zäpfchen und Kapseln nach den üblichen Methoden unter Verwendung der

üblichen Hilfsstoffe hergestellt.

Das erfindungsgemäße Kombinationspräparat kann ferner in Form von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) appliziert werden. Dazu werden die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen in an sich bekannter Weise in ein TTS eingebracht. Das TTS kann beispielsweise auf Iontophorese oder Diffusion oder gegebenenfalls auf Kombinationen dieser Effekte beruhen. Das TTS wird an geeigneter Stelle am Körper angebracht. Die Wirkstoffe werden dann transcutan appliziert, wobei die Applikationsrate durch die Größe der Fläche des TTS und die gegebenenfalls angelegte Spannung gesteuert wird.

Für die bevorzugte orale Applikation werden die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate zweckmäßig in Form einer pharmazeutischen Packung zusammengefaßt, welche die tägliche Dosierung darstellende Formulierung unterbringt.

Nachfolgend sind einige Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen des erfindungsgemäßen Kombinationspräparates aufgezeigt:

- Mesterolone-Tablette (25 mg) plus 0,80 mg Estradiolvalerat
- DHT-Gel (125 mg/dosi in 2,0 ml) plus 1,0 mg mikronisiertem Estradiol als Gel
- Mesterolone-Tablette (25 mg) plus Estradiol-Pflaster (0,025 mg Estradiol/Tag)
- DHT-enanthat 12,5 mg i.m. und 0,025 mg EV i.m. (als eine Ampulle)
- DHT (125 mg) plus Estradiol (1 mg) - als Spray
- Mesterolone-Tablette (25 mg) plus 0,80 mg Estradiolvalerat als Kapsel
- DHT (125 mg) plus 5 mg Estriol als Gel oder Pflaster
- Mesterolone-Tablette (25 mg) plus 0,50 mg Estradiolvalerat als Suppositorium
- DHT (125 mg) plus 5 mg Estriol als Nasenspray bzw. Tropfen
- Mesterolone-Tabletten (25 mg) plus 0,60 mg konjugiertes Estrogen

Weitere galenische Zubereitungsformen, die beliebig kombiniert werden können, sind beispielsweise:

- Bioabbaubare Microsphaeren mit einem Gewicht von 300 mg und einem DHT-Gehalt von 150 mg, die täglich 6 mg DHT freisetzen, kombiniert mit:
  - 0,80 mg Estradiolvalerat (Dragee, Tablette)
  - Estradiol-Gel (1 mg mikronisiertes Estradiol)
  - Estriol Gel (5 mg Estriol)
  - Estradiol-Pflaster (0,25 Estradiol/Tag)
  - 0,60 mg konjugiertes Estrogen (Dragee, Tablette)
- DHT-Heptanoat 100 mg bis 200 mg i. m. kombiniert mit:
  - 0,80 mg Estradiolvalerat (Dragee, Tablette)
  - Estradiol-Gel (1 mg mikronisiertes Estradiol)
  - Estriol-Gel (5 mg)
  - Estradiol-Pflaster (0,25 mg Estradiol/Tag)
  - 0,60 mg konjugiertes Estrogen (Dragee, Tablette)

#### Beispiel 1

##### Pharmakokinetisches Verhalten von Mesterolone in Kombination mit Estradiolvalerat (EV)

In einer randomisierten Studie an 24 gesunden jungen männlichen Probanden wurde das kinetische Verhalten von Mesterolone (25 mg Tablette) in Kombination mit EV (1 mg Dragee) nach einmaliger oraler Gabe untersucht.

Nach einer kontrollierten Fastenperiode von 12 Stunden erhielt jeder Proband Mesterolone und EV verabreicht. Es wurden nach der Applikation über einen Zeitraum von 60 Stunden von jedem Probanden 18 Blutproben entnommen.

Für das Mesterolone wurden folgende Ergebnisse zum pharmakokinetischen Verhalten ermittelt:

AUC	176,8 ng/ml*h
C <sub>max</sub>	6,9 ng/ml
t <sub>max</sub>	8,9 h
t <sub>1/2</sub>	13,2 h

Nach 60 Stunden war mit 0,48 ng/ml der 0-Wert annähernd erreicht.

Folgende pharmakokinetischen Ergebnisse konnten nach Analyse des Estradiols ermittelt werden:

5

10

15

20

	freies Estradiol	freies Estron	konjugiertes Estron
AUC (pg/ml*h)	970,8	3492,3	128701,8
C <sub>max</sub> (pg/ml)	38,7	164,0	15171,0
t <sub>max</sub> (h)	7,8	7,0	2,4
t <sub>1/2</sub> (h)	15,9	15,7	12,5

Nach 24 Stunden lag der Anteil von freiem Estradiol noch bei 28 pg/ml.

## Beispiel 2

### Pharmakokinetisches Verhalten von Dihydrotestosteron (DHT) in Kombination mit Estriol-Gel

25

In einer randomisierten Studie an 18 gesunden jungen männlichen Probanden wurde das pharmakokinetische Verhalten von DHT und Estriol nach transdermaler Applikation untersucht.

Das DHT-Pflaster enthält 150 mg Wirkstoff und wurde über 24 Stunden auf der Haut der Probanden belassen. Diese galenische Form setzt täglich 6 mg DHT frei. Die Ausgangswerte für DHT lagen bei den Probanden zwischen 0,43 und 1,24 ng/ml.

30

Das Estriol-Gel enthält 5 mg Wirkstoff in 0,5 g Gel. Diese Gel-Formulierung wurde auf 150 cm<sup>2</sup> Haut (Unterarm) einmalig aufgetragen. Die Estriol Ausgangswerte lagen bei allen Probanden unter der Nachweisgrenze von <3 pg/ml.

Über einen Zeitraum von 48 Stunden post applikationem wurden je Probanden 12 Blutproben für Analysezwecke entnommen. Für DHT konnte ein C<sub>max</sub>-Wert von 4,51 +/- 1,23 ng/ml ermittelt werden. Die C<sub>max</sub>-Konzentrationen für Estriol lagen bei 8,82 +/- 2,54 pg/ml.

35

Vergleicht man die Ergebnisse der pharmakokinetischen Untersuchungen aus Beispiel 1 und 2 mit den Ergebnissen einer Studie mit gesunden jungen Männern, die Testosteronenanthat (250 mg i. m.), kombiniert mit Estradiol-Pflaster (25 mg) appliziert bekamen, so wird deutlich, daß hohe C<sub>max</sub>-Werte von 19,4 +/- 7,9 ng/ml nach 2,4 Tagen für Testosteron und für Estradiol von 148,1 +/- 26,3 pg/ml nach 2,7 Tagen erreicht werden. Die in dieser Studie ermittelten hohen Estradiolkonzentrationen reflektieren die späte Follikelphase bei der Frau.

40

## Beispiel 3

### Klinische Studie mit 23 hypogonadalen Männern

45

Die Studie wurde zweiarmlig an 23 hypogonadalen Männern, deren Testosteronspiegel unter 3 ng/ml Testosteron lag, durchgeführt.

Arm 1 (n=12) 250 mg Testosteronenanthat i. m. alle 3 Wochen über 12 Monate

50

Arm 2 (n=11) 25 mg Mesterolone/Tag p. o. plus 0,8 mg Estradiolvalerat/Tag p. o. über 12 Monate

Im Ergebnis der Studie sind folgende Resultate ermittelt worden:

55

Arm 1: Nach i. m. Applikation von 250 mg Testosteronenanthat wurden 2 bis 3 Tage nach dem jeweiligen Applikationszeitpunkt Testosteronmaximalwerte von 22,7 +/- 14,8 ng/ml im Serum nachgewiesen. Nach 21 Tagen lagen die Werte noch bei 6,7 +/- 2,1 ng/ml. Bei den nachfolgenden Applikationen wurden ähnliche Ergebnisse gefunden. Eine Kumulation war nicht vorhanden. Vergleicht man die Maximalwerte mit den bei ge-

sunden Männern nachgewiesenen Testosteronblutspiegeln, so ist eine deutliche Erhöhung erkennbar, so daß unerwünschte Ereignisse nicht zu erwarten sind.

Durch Inhibierung der noch in geringem Umfang vorhandenen körpereigenen Testosteronsynthese war eine Abnahme der erhöhten LH-Konzentrationen im Serum bei allen Studienteilnehmern zu beobachten.

Bei allen Patienten konnte bereits nach 6 Monaten Behandlungsdauer eine deutliche Knochendichtezunahme nachgewiesen werden. Die erhöhten Testosteronspiegel führten bei allen Männern zu einer Zunahme der Körperbehaarung.

Eine Verbesserung der morgendlichen Peniserektion war von 9 der 12 Patienten beobachtet worden. Im Verlauf der Studie war eine Penisgrößenzunahme bei 11 Männern nachweisbar bei gleichzeitiger Reduzierung des Hodenvolumens.

Symptome des Klimakterium virile, wie Hot Flushing, Müdigkeit, Konzentrationsschwäche mit Nachlassen der Leistungsfähigkeit, Verstimmung, Libido- und Potenzstörungen, traten weniger häufig in Erscheinung. 9 Patienten waren beschwerdefrei.

Die Werte des Prostata-spezifischen Antigens (PSA) waren bei allen Patienten leicht erhöht. Sie lagen zwischen 3,0 und 3,8 ng/ml. In diesem Zusammenhang war aber keine Zunahme der Prostatae nachweisbar.

Ein Hautkollagenschwund konnte nicht beobachtet werden. Es war eine Hauverdükung mit vermehrter Wassereinlagerung und Verbesserung des Turgor und der Elastizität bei allen Studienteilnehmern nachweisbar.

Bei 7 der 12 Patienten konnte nach 4 Behandlungsmonaten eine erhöhte Bereitschaft zur Ausbildung von Akne beobachtet werden. Gleichzeitig war bei allen Männern eine Veränderung der Stimmlage zum Baß hin zu beobachten.

Bei 5 von 12 Patienten bildete sich eine Gynäkomastie aus.

Arm 2: Nach täglicher Verabreichung von Mesterolone (25 mg) und Estradiolvalerat (0,80 mg) über 12 Monate an 11 hypogonadale Männer konnten Maximalkonzentrationen von DHT ( $5,2 \pm 2,0$  ng/ml) 9 Stunden post applikationem ermittelt werden. Nach 24 Stunden waren noch  $1,82 \pm 0,85$  ng/ml nachweisbar. Bei täglicher Applikation sank der DHT-Spiegel im Verlauf der Studie bei keinem Patienten unter 1,2 ng/ml. Kumulative Effekte sind nicht aufgetreten. Diese ermittelten Konzentrationen können als therapeutisch wirksame Spiegel bei der Behandlung hypogonadaler Männer angesehen werden.

Maximalkonzentrationen von Estradiol ( $32,4 \pm 7,8$  pg/ml) konnten 7,9 Stunden nach der ersten Applikation nachgewiesen werden. Dieser Effekt wiederholte sich regelmäßig nach jeder Applikation, wobei keinerlei Kumulation zu beobachten war. Die Maximalkonzentrationen für Estron lagen 6,7 Stunden nach der 1. Applikation bei  $154,2 \pm 29,8$  pg/ml. Auch beim Estron gab es keine Kumulation.

Mit den vorgefundenen Estrogenkonzentrationen sind die estrogenbedingten Störungen im Klimakterium virile therapierbar. Schlafstörungen traten nach 3 Behandlungsmonaten bei keinem Patienten mehr auf. Da durch Estrogene auch die Sebumsynthese gehemmt wird, war bei keinem Studienteilnehmer eine Akneausbildung beobachtet worden.

Da keine LH-Synthesehemmung vorlag, kam es bei 9 Patienten zu einem leichten Anstieg der Testosteronkonzentrationen auf maximal 11,3 ng/ml. Zwischen Testosteronblutspiegel und Knochenmineralisation bestand eine positive Korrelation, so daß bereits nach 6 Therapiemonaten bei allen Patienten eine deutliche Knochendichtezunahme zu verzeichnen war.

Bei allen 11 Studienteilnehmern waren die Symptome des Klimakteriums virile nach spätestens 4 Monaten abgeklungen bzw. nicht mehr vorhanden.

Eine Größenzunahme des Penis sowie eine leichte Erhöhung der Hodenmasse war bei 10 Patienten vorhanden. Eine Zunahme der Körperbehaarung war ebenfalls bei allen Männern zu beobachten.

Eine Prostatahyperplasie war bei keinem Patienten nach 12 Behandlungsmonaten ersichtlich.

Im Gegensatz zur alleinigen Testosteronbehandlung kam es bei der Kombinationstherapie zu keinem PSA-Anstieg, keiner Veränderung der Stimmlage und Gynäkomastie.

## Patentansprüche

1. Kombinationspräparat zur Behandlung hypogonadaler Männer sowie Männern mit Hypophysenerkrankungen, enthaltend ein biogenes oder synthetisches Androgen und ein biogenes oder synthetisches Estrogen.
2. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das biogene Androgen mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe Testosteron, Androsteron, Androstanolon und anderen biogenen Androgenen oder mindestens eine Verbindung, die einen der vorgenannten Androgenbestandteile nach Einnahme rasch abspaltet,

aufweist.

3. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das biogene Androgen 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron oder eine Verbindung, die 5 $\alpha$ -Dihydrotestosteron nach Einnahme rasch abspaltet, ist.
- 5 4. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das synthetische Androgen mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe Mesterolone, Fluoxymesteron, 17-Methyltestosteron und anderen synthetischen Androgenen oder mindestens eine Verbindung, die einen der vorgenannten Androgenbestandteile nach Einnahme schnell abspaltet, aufweist.
- 10 5. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das biogene Estrogen mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe 17 $\beta$ -Estradiol, Estron, Estriol, Estran und anderen biogenen Estrogenen oder mindestens eine Verbindung, die einen der vorgenannten Estrogenbestandteile nach Einnahme schnell abspaltet, aufweist.
- 15 6. Kombinationspräparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das synthetische Estrogen mindestens einen Bestandteil aus der Gruppe Ethinylestradiol, Mestranol und anderen synthetischen Estrogenen oder mindestens eine Verbindung, die eine der vorgenannten Estrogenbestandteile nach Einnahme schnell abspaltet, aufweist.
- 20 7. Kombinationspräparat nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, Transdermalen-Therapie-Systemen, Ampullen, Suppositorien, Gelen, Salben, Nasentropfen, Implantaten, Presslingen oder bioabbaubaren Mikrosphären vorliegt.
- 25 8. Kombinationspräparat nach den Ansprüchen 1 bis 7 zur oralen, perkutanen, intranasalen, rektalen, sublingualen, transdermalen oder parenteralen Anwendung.





Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung  
EP 97 25 0127

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
X	DE 25 08 615 A (AKZO NV) 4.September 1975 * siehe insbesondere Ansprüche 1 und 8, Seite 14 unten, Seite 7 vorletzter Absatz - Seite 8 *	1-3,5-8	A61K31/565 //(A61K31/565, 31:565)
X	US 4 210 644 A (DESJARDINS CLAUDE ET AL) 1.Juli 1980 * siehe insbesondere Ansprüche 4-6 und Beispiel 4 *	1,2,5,7, 8	
X	WO 94 16709 A (ENDORECHERCHE INC) 4.August 1994 * siehe insbesondere Ansprüche 1 und 6, sowie Seite 28 Zeile 10 - Seite 30 Zeile 2, und Seite 31 Zeile 21 - Seite 32 Zeile 11 *	1,5,7,8	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			A61K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort MÜNCHEN		Abschlußdatum der Recherche 26.August 1997	Prüfer Isert, B
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument I : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPO FORM 1503 (01.02.1994) (P/M/C/D)